Aus dem Anatomischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. A. Oksche

---

# Über die Wirkung von Testosteron auf das Corpus luteum der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Jan-Hinrich Pieritz
aus Heidau

Gießen 1972

Aus dem Anatomischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. A. Oksche

---

# Über die Wirkung von Testosteron auf das Corpus luteum der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Jan-Hinrich Pieritz
aus Heidau

Gießen 1972

Dekan : Professor Dr. Hj. Staudinger

Referent : Professor Dr. J. Kracht

Korreferent : Professor Dr. C. F. Rothauge



<u>Inhaltsverzeichnis</u>

| | Seite |
|---|---|
| A. Einleitung | I - 2 |
| B. Material und Methodik | 2 - 5 |
| C. Befunde | 6 - IO |
| I. Normalratten | |
| 2. Hypophysenlose Ratten | |
| D. Diskussion | II - I6 |
| E. Zusammenfassung | I7 |
| F. Literaturverzeichnis | I8 - 22 |

Die Auswirkung einer längeren Androgenzufuhr auf die Corpora lutea der Ratte wurde bereits mehrfach untersucht. Dabei wurden zum Teil stark divergierende Befunde erhoben. Manche Autoren berichten über einen fördernden Einfluß des Hormons auf die Größe und Anzahl der Gelbkörper (KORENCHEVSKY et al., 1937; McKEOWN und ZUCKERMAN, 1937; NELSON und MERCKEL, 1937), andere behaupten das Gegenteil. Sie fanden nach einer Testosteronbehandlung nur noch wenige oder verkleinerte oder überhaupt keine Corpora lutea mehr vor (MAZER und MAZER, 1939; LAQUEUR und FLUHMANN, 1942; IGEL, 1962).

Nach FREED, GREENHILL und SOSKIN (1938) ist die Höhe der Dosis für die Wirkungsrichtung entscheidend. Danach sollen kleine Testosteronmengen atrophische Veränderungen an den Corpora lutea hervorrufen; nach Verabreichung höherer Dosen dagegen soll es zur Entwicklung vieler und großer Gelbkörper kommen. WOLFE und HAMILTON (1937) glauben, daß der Androgeneinfluß davon abhängig ist, in welcher Zyklusphase die Behandlung begonnen wurde. Eine Vergrößerung der Corpora lutea tritt ihrer Meinung nach nur dann ein, wenn die Behandlung während des Östrus beginnt.

Bei der Deutung der verschiedenen Forschungsergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die bisherigen Untersucher in erster Linie durch subjektive Methoden zu ihren Aussagen gelangten, indem sie sich - abgesehen von der wenig beweiskräftigen Bestimmung des Ovargewichtes - darauf beschränkten, das histologische Bild der Corpora lutea rein qualitativ zu beschreiben.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch Messung des Zellkernvolumens die etwaige morphokinetische Auswirkung einer Testosteronbehandlung auf die Kerne der Luteinzellen zu objektivieren. Dabei sollte vor allem die Frage einer Direktwirkung des Testosterons auf die Gelbkörperzellen bei hypophysektomierten Tieren geprüft werden. In die Untersuchung einbezogen wurde schließlich auch die Überprüfung der Wirkung von Cyproteronacetat auf die Corpora lutea.

## Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 72 geschlechtsreifen virginellen Wistar-Ratten im Gewicht von 160 bis 225 g durchgeführt. Die Tiere waren in einem temperaturkonstanten Stall bei $23^{\circ}$ C $\pm$ $1^{\circ}$ untergebracht und erhielten Standardfutter und Leitungswasser ad libitum. 23 Ratten

wurden auf parapharyngealem Wege hypophysektomiert. Sie wurden frühestens fünf Wochen nach der Operation für die Versuche herangezogen. Kriterien für die vollständige Hypophysektomie waren:

1. Verhalten des Körpergewichtes;
2. Kontrolle der Sellaregion;
3. Regression der Nebennierenrinde und der Schilddrüse.

Die Tiere bekamen - mit Ausnahme der unbehandelten Kontrollen - täglich Testosteronpropionat+) oder Cyproteonacetat in öliger Lösung subcutan injiziert.
Behandlungsdauer, Einzeldosierung und die Anzahl der Versuchstiere sind folgender Aufstellung zu entnehmen:

Gruppe 1: 9 Normaltiere, unbehandelt

Gruppe 2: 27 Normaltiere, mit Testosteronpropionat behandelt

a) 5 Tage, 2 mg (3 Tiere);
b) 10 Tage, 2 mg (6 Tiere);
c) 20 Tage, 2 mg (6 Tiere);
d) 5 Tage, 5 mg (6 Tiere);
e) 10 Tage, 5 mg (6 Tiere).

Gruppe 3: 13 Normaltiere, mit Cyproteronacetat behandelt

a) 10 Tage, 2 mg (3 Tiere);
b) 20 Tage, 2 mg (6 Tiere);
c) 10 Tage, 5 mg (4 Tiere).

---

+) im folgenden als Testosteron bezeichnet

Gruppe 4: 5 hypophysenlose Tiere, unbehandelt

Gruppe 5: 18 hypophysenlose Tiere, mit Testosteronpropionat behandelt

a) 10 Tage, 2 mg (3 Tiere);

b) 20 Tage, 2 mg (3 Tiere);

c) 10 Tage, 5 mg (6 Tiere);

d) 20 Tage, 5 mg (6 Tiere).

Eine Gruppe hypophysenloser und mit Cyproteronacetat behandelter Ratten konnte nicht gebildet werden, da die hypophysektomierten Tiere diese Substanz nur sehr schlecht tolerieren. Von zwölf Ratten starben neun noch während der Behandlung, die drei überlebenden befanden sich bei Versuchsende in einem moribunden Zustand. Auf eine Auswertung mußte daher verzichtet werden.

24 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Versuchstiere jeweils mit $CHCl_3$ abgetötet, die Ovarien rasch entnommen und in Bouin'scher Lösung fixiert. Anschließend erfolgte die Einbettung in Paraffin, Herstellung 7µ dicker Schnitte und Färbung mit HE und HOPA.

Pro Versuchstier wurden zwei Corpora lutea zur Messung herangezogen, von jedem bei 2000-facher Vergrößerung der größte und kleinste Durchmesser von jeweils 100 Granulosaluteinzellkernen ermittelt und daraus mit Hilfe eines Nomogramms nach der Formel für längliche Rotationsellipsoide $V = \frac{\Pi}{6} AB^2$ (A = großer, B = kleiner Durchmesser) das

Volumen bestimmt. Aus den einzelnen Meßergebnissen wurde dann das "mittlere Gesamtvolumen" (= Volumen von 100 Zellkernen) sowohl für jedes Einzeltier als auch für die Tiere einer ganzen Versuchsgruppe berechnet. Durch entsprechende Doppelmessungen ist nachgewiesen, daß das angewandte Meßverfahren von guter Genauigkeit ist und reproduzierbare Zahlenwerte liefert (FETZER, 1967).

Insgesamt wurden an die 20.000 Kerne gemessen, so daß für die statistische Bearbeitung ein recht großes Zahlenmaterial zur Verfügung stand. Die Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen wurden unter Hinzuziehung des t-Testes in den Tabellen 1 bis 6 zusammengefaßt.

Die Anzahl der Kerne, die bei 2000-facher Vergrößerung eines histologischen Schnittes auf einer Papierfläche von 100 $cm^2$ angetroffen und ausgezählt werden konnten, entsprechen der sog. "Zellkerndichte". Sie wurden für jeden Gelbkörper an zehn verschiedenen Stellen bestimmt; aus der Summe der Einzelwerte wurde das arithmetische Mittel gezogen. Die Kurven der Häufigkeitsverteilung der Zellkerne wurden nach der Formel $b' = \frac{a + 2b + c}{4}$ geglättet.

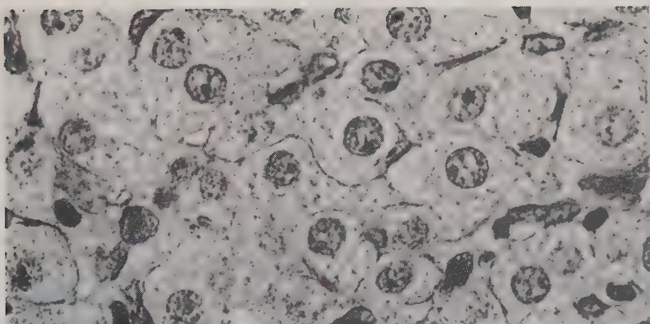


Abb. 1. Luteinzellen eines Gelbkörpers der Ovulation, unbehandelte Normalratte; HOPA, 960-fach vergr.

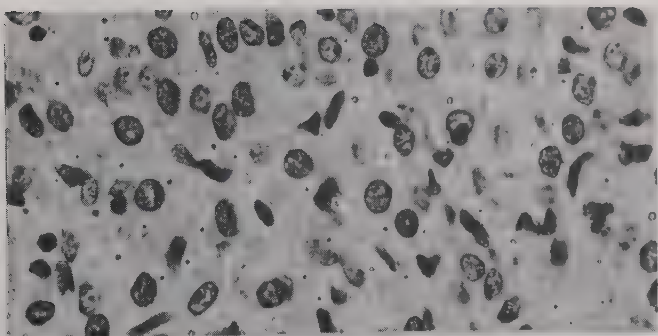


Abb. 2. Luteinzellen, 7 Wochen nach Hypophysektomie; HE, 960-fach vergr.

# Befunde

## I. Normalratten.

Unbehandelte Tiere. Die Granulosaluteinzellen sind im normalen Gelbkörper cytoplasmareich und gut gegeneinander abgrenzbar. Sie besitzen einen rundlich ovalen Kern mit ausgeprägtem Chromatingerüst und zentral liegendem Nukleolus (Abb. 1).

Das Zentrum mancher Corpora lutea ist oft noch mit einem mit Bindegewebe durchsetzten Fibringerinnsel ausgefüllt. Hier sieht man vereinzelt nicht luteinisierte Gelbkörperzellen mit Degenerationszeichen (vgl. WATZKA, 1957). Sie lassen sich meist nur schwer oder überhaupt nicht von anderen mesenchymalen Zellelementen unterscheiden. Ihre pyknotisch veränderten Kerne wurden bei den histometrischen Untersuchungen grundsätzlich nicht berücksichtigt.

Das sogenannte mittlere Gesamtvolumen der Luteinzellkerne beträgt 16.560 $\mu^3$. Die Meßwerte sind unabhängig vom Zyklusstadium (FETZER, 1967). Die "Zellkerndichte" (s.Abschnitt Material und Methodik) liegt bei 21. Die Kernverteilungskurve ist breitbasig, spitz und eingipflig (Abb. 6).

2 mg Testosteron pro die: In den bindegewebsreichen Gelbkörpern treten vermehrt kleine hyperchromatische Kern-

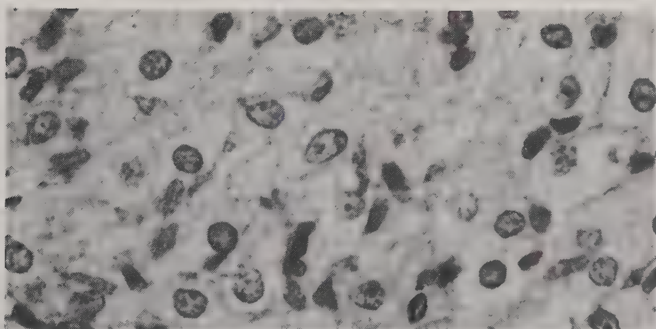
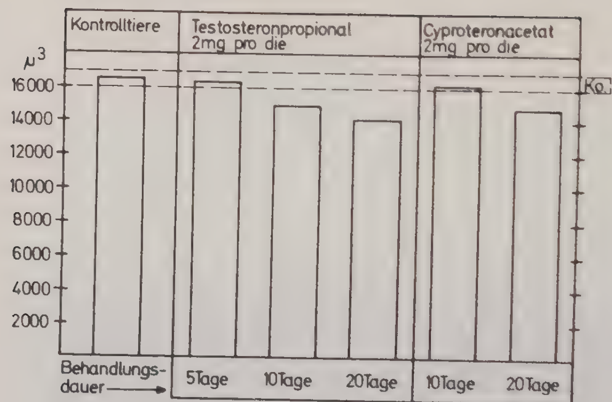


Abb. 3. Luteinzellen, 7 Wochen nach Hypophysektomie und nach zehntägiger Behandlung mit 5 mg Testosteron pro die; HE, 960-fach vergr.

NORMALRATTEN



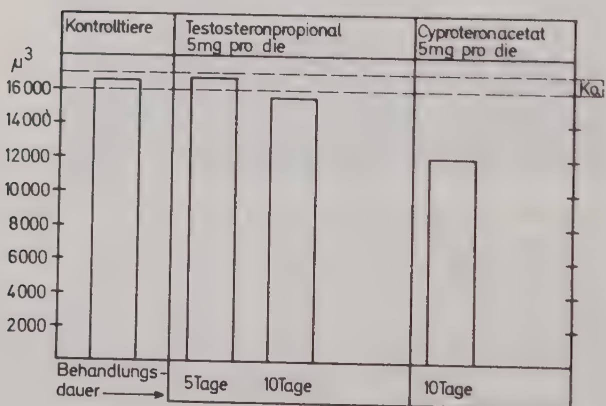




Abb. 4. Verhalten der Kernvolumina der Luteinzellen von intakten Ratten nach Behandlung mit Testosteronpropionat bzw. Cyproteronacetat. (Gesamtvolumen von je 100 Zellkernen; Mittelwert der Tiergruppen)

Tabelle 1. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei Normaltieren nach Behandlung mit 2 mg Testosteronpropionat.

| NORMALRATTEN | Gelb körper zahl | Zell kern dichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg Te./die 5 Tage lang | 6 | 25 | 16.350 ± 367 | 99 | 0.595 | 3.416 |
| KONTROLLTIERE | 18 | 21 | 16.560 ± 279 | 100 | 5.722 | 3.333 |
| 2 mg Te./die 10 Tage lang | 12 | 30 | 14.905 ± 329 | 90 | 2.299 | 3.416 |
| 2 mg Te./die 20 Tage lang | 12 | 33 | 14.110 ± 358 | 85 | | |

Tabelle 2. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei Normaltieren nach Behandlung mit 5 mg Testosteronpropionat.

| NORMALRATTEN | Gelb korper zahl | Zell kern dichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 mg Te./die 5 Tage lang | 12 | 17 | 16.700 ± 845 | 101 | 0.222 | 3.333 |
| KONTROLLTIERE | 18 | 21 | 16.560 ± 279 | 100 | 3.738 | 3.333 |
| 5 mg Te./die 10 Tage lang | 12 | 17 | 15.585 ± 262 | 94 | | |

elemente auf, die nicht immer mit Sicherheit dem Stützgewebe oder den Granulosaluteinzellen zuzuordnen sind. Die Luteinzellen selbst lassen bei mikroskopischer Betrachtung keine Strukturveränderung gegenüber den Gelbkörperzellen der unbehandelten Versuchstiere erkennen. Die histometrischen Ergebnisse zeigen jedoch, daß die Kerngröße mit zunehmender Behandlungsdauer abnimmt (Tab.1), allerdings nicht linear. In Übereinstimmung damit steigt die "Zellkerndichte" an, was auf eine gleichzeitige Atrophie des Zelleibes hinweist. Die Meßwerte liegen erst nach zehntägiger Hormonverabreichung außerhalb des Streubereichs der Kontrollgruppe (Abb. 4).

5 mg Testosteron pro die: Die Struktur der Corpora lutea ist deutlich aufgelockert. Schon nach 5 Tagen sieht man im Gelbkörpergewebe Lücken, die sich nach zehntägiger Behandlung zu regelrechten Höhlen ausweiten. Diese Auflösungserscheinungen sind zentral besonders stark ausgeprägt. Hier findet man nur noch Reste von untergegangenen Granulosaluteinzellen mit pyknotischen Kernen. Die intakten Gelbkörperzellen haben ein feinkörnig granuliertes Cytoplasma und gut erkennbare Zellgrenzen; sie wirken vergrößert. Daraus resultiert, daß die normal konfigurierten Zellkerne weniger dicht beieinander liegen als bei den Kontrolltieren. Wie aus Tabelle 2 und Abbildung 4 hervorgeht, liegt das mittlere Gesamtvolumen erst nach zehntägiger Versuchsdauer etwas unterhalb des Fehlerbereiches der Kontrollgruppe.

Tabelle 3. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei Normaltieren nach Behandlung mit 2 mg Cyproteronacetat. (die Meßwerte der mit Te. behandelten Gruppen sind zum Vergleich miteingetragen)

| NORMALRATTEN | Gelb korper zahl | Zell kern dichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg Te./die 10 Tage lang | 12 | 30 | 14.905 ± 329 | 90 | | |
| | | | | | 2.988 | 3.554 |
| 2 mg Cy./die 10 Tage lang | 6 | 24 | 16.020 ± 354 | 97 | | |
| | | | | | 1.565 | 3.416 |
| KONTROLLTIERE | 18 | 21 | 16.560 ± 279 | 100 | | |
| | | | | | 6.180 | 3.333 |
| 2 mg Cy./die 20 Tage lang | 12 | 30 | 14.775 ± 387 | 88 | | |
| | | | | | 1.923 | 3.416 |
| 2 mg Te./die 20 Tage lang | 12 | 33 | 14.110 ± 358 | 85 | | |

Tabelle 4. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei Normaltieren nach Behandlung mit 5 mg Cyproteronacetat. (die Meßwerte der mit Te. behandelten Vergleichsgruppe sind miteingetragen)

| NORMALRATTEN | Gelb körper zahl | Zell kern dichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 mg Te./die 10 Tage lang | 12 | 17 | 15.585 ± 262 | 94 | | |
| | | | | | 14.345 | 3.500 |
| 5 mg Cy./die 10 Tage lang | 8 | 19 | 12.185 ± 339 | 73 | | |
| | | | | | 15.252 | 3.850 |
| KONTROLLTIERE | 18 | 21 | 16.560 ± 279 | 100 | | |

Cyproteronacetat-Behandlung, allgemeine Bemerkungen: Alle Tiere dieser Versuchsreihe nehmen unter der Antiandrogenbehandlung um 10-15% an Körpergewicht ab und machen einen kränklichen Eindruck. Das Fettgewebe erscheint stark reduziert. Uterus und Vagina wirken atrophisch und blaß. Die verkleinerten Ovarien sind von dunkelrotbrauner Farbe.

2 mg Cyproteronacetat pro die: Mit zunehmender Behandlungsdauer fällt eine Vermehrung der Bindegewebselemente im Zentrum der Gelbkörper auf. Das Cytoplasma der Luteinzellen färbt sich homogen an und ist nur schwer gegen die Nachbarzellen abgrenzbar. Die Kerne der Zellen lassen eine normale Chromatinstruktur erkennen.

Bei Tieren, die zwanzig Tage behandelt werden, treten im Inneren der Corpora lutea stark ausgedehnte Auflösungserscheinungen zutage. Diese Bereiche sind gut gegen das intakte Gewebe abgesetzt. Sie zeigen nur noch pyknotische Kerne von degenerierenden Gelbkörperzellen.

Die histometrischen Befunde ergeben, daß das Cyproteronacetat in ähnlicher Weise wie das Testosteron, wenn auch erst nach längerer Versuchsdauer, zur Reduktion der Kerngröße der Granulosaluteinzellen führt (Tab.3, Abb.4). Die "Zellkerndichte" nimmt zu, ein Hinweis auf eine Abnahme des Cytoplasmaleibes.

5 mg Cyproteronacetat pro die: Die Gewebsstruktur der Corpora lutea ist insgesamt aufgelockert, man sieht aber noch

## Hypophysenlose Ratten

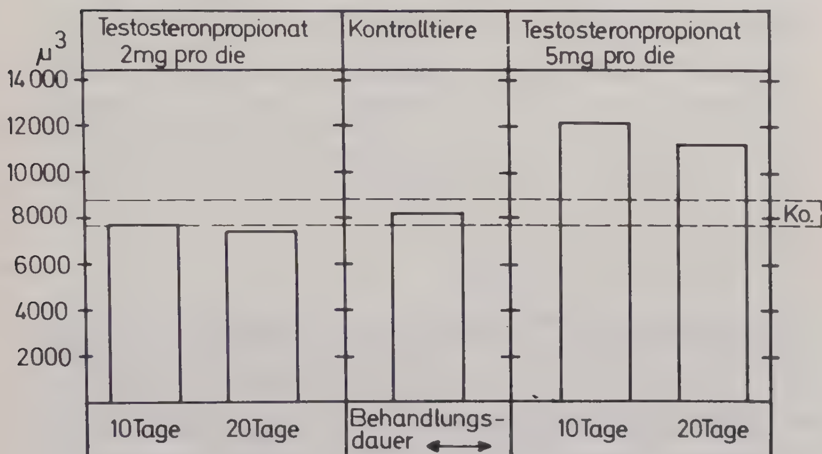



Abb. 5. Verhalten der Kernvolumina der Luteinzellen von hypophysenlosen Ratten nach Behandlung mit Testosteronpropionat bzw. Cyproteronacetat.
(Gesamtvolumen von je 100 Zellkernen; Mittelwert der Tiergruppen)

keine Auflösungserscheinungen. Die im Zentrum der Gelbkörper gelegenen Luteinzellkerne wirken kleiner, sie sind jedoch nicht pyknotisch. Es sind also ähnliche, allerdings nicht so starke Veränderungen zu beobachten wie nach 5 mg Testosteron pro die. Das mittlere Gesamtvolumen der Zellkerne ist, verglichen mit den Meßergebnissen der Kontrollgruppe und der Testosteron-behandelten Vergleichsgruppe, signifikant niedriger (Tab.4, Abb.4). Die "Zellkerndichte" liegt etwas höher als nach Testosteronapplikation.

## II. Hypophysenlose Ratten.

Unbehandelte Tiere. Die Tiere wurden frühestens 35 Tage nach der Operation in gutem Allgemeinzustand abgetötet. Das Körpergewicht verringerte sich in dieser Zeit um etwa 20%. Die deutlich verkleinerten Ovarien enthalten viele, meist mittelgroße Gelbkörper sowie Primär- und kleine Sekundärfollikel. Die Corpora lutea sind bindegewebsreich. Die Granulosaluteinzellen erscheinen klein und liegen eng beieinander (Abb. 2). Dazwischen erkennt man vereinzelt Kernpyknosen. Die allgemeine Atrophie der Gelbkörperzellen dokumentiert sich in einer Abnahme der Kernvolumina um rund 50% vom Meßwert intakter Tiere. Das mittlere Gesamtvolumen sinkt auf 8.200 $\mu^3$ ab. Die "Zellkerndichte" beträgt 48. Die Kernverteilungskurve ist gegenüber der Kontrollkurve nicht operierter Ratten stark nach links versetzt (Abb. 6).

Tabelle 5. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei hypophysenlosen Ratten nach Behandlung mit 2 mg Testosteronpropionat.

| HYPOPHYSENLOSE RATTEN | Gelbkörperzahl | Zellkerndichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg Te./die 10 Tage lang | 6 | 50 | 7.685 ± 332 | 94 | 0.826 | 3.623 |
| KONTROLLTIERE | 10 | 48 | 8.200 ± 468 | 100 | | |
| 2 mg Te./die 20 Tage lang | 6 | 48 | 7.280 ± 375 | 90 | 1.418 | 3.623 |

Tabelle 6. "Gesamtvolumen" von je 100 Luteinzellkernen bei hypophysenlosen Ratten nach Behandlung mit 5 mg Testosteronpropionat.

| HYPOPHYSENLOSE RATTEN | Gelbkörperzahl | Zellkerndichte | mittl. Gesamtvol. in $\mu^3 \pm s_M$ | % Differenz | errechneter t-Wert | geforderter t-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 mg Te./die 10 Tage lang | 12 | 36 | 12.050 ± 358 | 148 | 8.370 | 3.455 |
| KONTROLLTIERE | 10 | 48 | 8.200 ± 468 | 100 | | |
| 5 mg Te./die 20 Tage lang | 12 | 39 | 11.110 ± 511 | 136 | 5.328 | 3.455 |

<u>2 mg Testosteron pro die:</u> Abgesehen von einer allgemeinen Vermehrung der Bindegewebszellen und einer Zunahme der pyknotischen Luteinzellkerne ist an den Gelbkörpern keine Veränderung gegenüber den unbehandelten hypophysenlosen Tieren zu registrieren. Das mittlere Gesamtvolumen nimmt auch nach längerer Testosteronzufuhr nur sehr geringfügig ab (Tab. 5, Abb.5). Die "Zellkerndichte" bleibt unverändert.

<u>5 mg Testosteron pro die:</u> Besonders nach zehntägiger Behandlung machen sich an den Corpora lutea erhebliche Veränderungen bemerkbar. In den bindegewebsarmen Gelbkörpern liegen die Zellkerne weit auseinander, die Cytoplasmahöfe sind breit, das Cytoplasma selbst ist vakuolisiert (Abb.3).

Wie aus Tabelle 6 und Abbildung 5 ersichtlich, nehmen die Kernvolumina stark zu. Das mittlere Gesamtvolumen liegt weit über dem Wert, der für die Granulosaluteinzellkerne unbehandelter hypophysektomierter Ratten ermittelt wurde. Die "Zellkerndichte" nimmt deutlich ab, ein Hinweis für die Vergrößerung des Cytoplasmaleibes. Die Kernverteilungkurve (Abb. 6) erfährt gegenüber der für nicht behandelte hypophysenlose Ratten repräsentativen Kurve eine erhebliche Verschiebung nach rechts. Merkwürdigerweise nehmen jedoch bei längerer Versuchsdauer die Kernvolumina wieder ab.

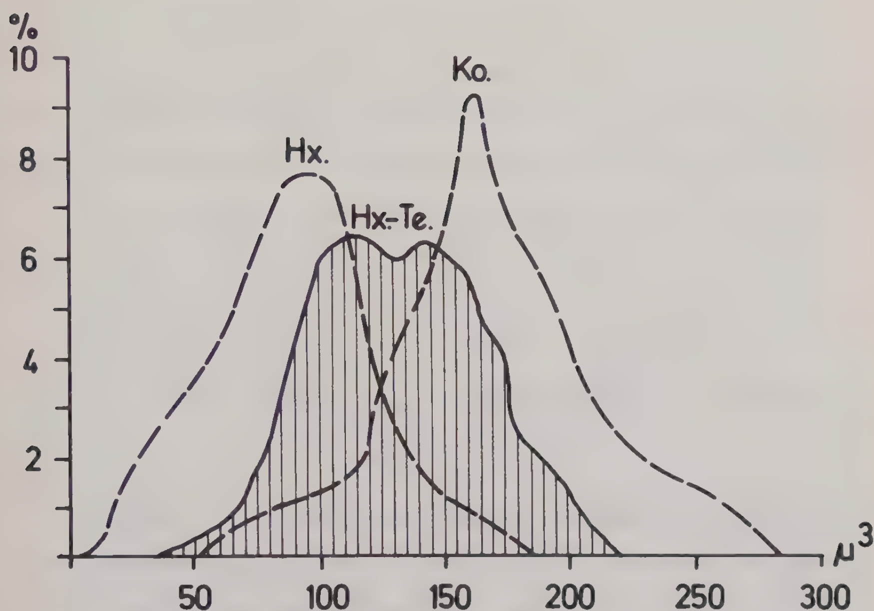



Abb. 6. Häufigkeitsverteilung der Kernvolumina der Luteinzellen.

Ko.: Normaltiere, unbehandelt; Gelbkörper der Ovulation.

Hx.: hypophysenlose Tiere, 7 Wochen nach Hypophysektomie; unbehandelt.

Hx.-Te-: hypophysenlose Tiere, 7 Wochen nach Hypophysektomie und nach zehntägiger Behandlung mit 5 mg Testosteronpropionat pro die.

## D i s k u s s i o n

Die vorstehenden Befunde zeigen, daß bei normalen Ratten nach genügend langer Testosteronbehandlung eine Abnahme der Kernvolumina der Gelbkörperzellen stattfindet. Die Volumenreduktion ist bei 2 mg Testosteron eigenartigerweise größer als bei 5 mg Testosteron. Auch nach Cyproteronacetat tritt eine Verkleinerung der Luteinzellkerne ein. Im Gegensatz zum Testosteron ist hierbei jedoch die Abnahme der Zellkernvolumina bei 5 mg Cyproteronacetat größer als nach 2 mg.

Bei hypophysektomierten Ratten, bei denen die Zellkernvolumina etwa um 50% niedriger liegen als bei Normaltieren, verkleinert sich das Kernvolumen unter Behandlung mit 2 mg Testosteron nicht weiter. Die hohe Dosis von 5 mg dagegen löst einen hochsignifikanten Anstieg der Volumina der Luteinzellkerne aus. Die atrophischen Luteinzellen des hypophysektomierten Tieres erfahren dadurch eine partielle Restauration. Diese teilweise Entfaltung der Zellkerne läßt sich jedoch nur eine Zeit lang aufrecht erhalten. Trotz fortgesetzter Testosterongaben von 5 mg/die nehmen die Zellkernvolumina schließlich wieder ab.

Eine einheitliche Deutung dieser Versuchsergebnisse stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Die Feststellung, daß hohe

Testosterondosen zu einer ausgeprägten, jedoch nicht vollständigen Restauration der nach Hypophysektomie atrophisch gewordenen Luteinzellen führt, läßt auf eine vom hypophysären Regulationssystem unabhängige Direktwirkung des Steroidhormons auf das Substrat Gelbkörper schließen. Dies ist umso bemerkenswerter, als Choriongonadotropin nicht in der Lage ist, die Kerne der Luteinzellen hypophysektomierter Ratten wieder zur Entfaltung zu bringen (FETZER, 1967). Hier sei darauf verwiesen, daß NOBLE (1939) nach Testosteronapplikation die Lebensdauer der Corpora lutea bei hypophysenlosen Ratten verlängert fand.

Bekannt und experimentell gesichert sind Direkteffekte des Testosterons auf hypophysär gesteuerte Gewebe bislang nur für die Testes und für die Nebennierenrinde.

JENSEN (1948) beobachtete bei hypophysektomierten Ratten eine deutliche Gewichtszunahme der Hoden nach intratestikulärer Implantation von Testosteronkristallen. EIGLER (1956) konnte zeigen, daß die nach langfristiger Hypophysektomie erloschene Spermiogenese durch hochdosierte Testosteronzufuhr (75 mg innerhalb 6 Wochen) wieder in Gang gebracht wird und daß dabei gleichzeitig der Durchmesser der stark geschrumpften Hodenkanälchen zunimmt. Daß diese Entfaltungsvorgänge nicht Spezies-spezifisch sind, beweisen die Untersuchungen von SCHMIDT und TONUTTI (1956). Sie sahen bei einem Leydigzell-Tumor eines fünfjährigen

Knaben im histologischen Bild des erkrankten Hodens in unmittelbarer Nähe des androgenproduzierenden Geschwulstgewebes als Ausdruck einer direkten Testosteronwirkung eine fortgeschrittene Tubulusreifung mit einem differenzierten Samenepithel.

Die Veränderungen an den Nebennieren hypophysektomierter Ratten nach Testosteronbehandlung sind insofern besonders bemerkenswert, weil sie in mehrfacher Hinsicht mit den eigenen Untersuchungsergebnissen am Corpus luteum übereinstimmen. CUTULY et al. (1938) stellten durch Gewichtsvergleiche fest, daß die Atrophie dieses Organs nach Hypophysektomie mit genügend hohen Androgendosen verhindert werden kann. Dabei behält das Rindengewebe trotz der fehlenden ACTH-Stimulierung ein normales Aussehen und ist histologisch kaum von dem des intakten Tieres zu unterscheiden (LEONARD, 1942). Mit einer Verzögerung von etwa 15 Tagen bilden sich die Nebennieren schließlich aber trotz fortgesetzter Behandlung zurück (LEATHEM, 1944). ZIZINE et al. (1950) verabreichten das Testosteron erst mehrere Wochen nach Hypophysektomie an junge weibliche Ratten und beobachteten eine partielle Entfaltung der bereits atrophischen Rindenzellen.

In die Reihe dieser Befunde muß auch die Testosteronwirkung auf die Gelbkörperzellen der hypophysenlosen Versuchstiere eingeordnet werden. Genau wie an den Corpora lutea treten die androgenbedingten Veränderungen an den Nebennieren-

rinden grundsätzlich nur dann auf, wenn größere Testosteronmengen verabreicht werden. Entsprechend den Beobachtungen an den Luteinzellen werden auch die Nebennierenrindenzellen nie ganz zur Norm restauriert; ebenso ist auch hier die Vergrößerung ihrer Kerne nur über einen begrenzten Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten. Gemeinsam ist beiden Organen, daß die durch Testosteron an ihnen erzielten Veränderungen nicht an die Gegenwart tropher Hypophysenfaktoren gebunden sind.

Ob es sich bei der Direktwirkung des Testosterons auf die Corpora lutea um einen physiologischen Vorgang handelt, ist nicht sicher zu entscheiden. Gegen eine solche Auffassung spricht, daß der "positive" Androgeneffekt nur nach einer Behandlung mit unnatürlich großen Einzeldosen auftritt. Eine biologische Bedeutung des Hormons für die Erhaltung der Gelbkörper und die Entfaltung der Luteinzellen - etwa im Sinne der sogenannten androgenen Kontaktwirkung der Leydig'schen Zwischenzellen auf die Samenkanälchen - könnte nur dann postuliert werden, wenn durch eine intraovarielle Testosteronquelle eine der experimentellen Situation vergleichbar hohe örtliche Androgenkonzentration zustande käme. Darüber ist bisher nichts bekannt.

Die Verkleinerung der Luteinzellkerne bei intakten Ratten nach Testosteron- oder Cyproteronacetat-Behandlung kann vielleicht, aber nicht mit Sicherheit als Ausdruck vermin-

derter Gonadotropinstimulierung gedeutet werden.

Für den normalen Entfaltungszustand der Gelbkörperzellen sind fraglos trophe Hypophysenimpulse verantwortlich zu machen. Das beweist die nach Hypophysektomie auftretende Abnahme der Zellkerngröße auf rund 50% des Normalwertes. Da sowohl Testosteron (YASUDA und JOHNSON, 1965; GAY und BOGDANOVE, 1969) wie auch Cyproteronacetat (FIXSON, 1963; LASCHET und LASCHET, 1967; HAMMERSTEIN und CUPCEANCU, 1969) die Gondotropinfreisetzung zu hemmen vermögen, liegt es nahe, die steroidbedingten Veränderungen an den Corpora lutea auf eine Dämpfung der gonadotropen Partialfunktionen der Hypophyse zurückzuführen. Ob es sich hierbei in erster Linie um einen ICSH-Mangel handelt, wie bei den infolge einer Androgenverabreichung ebenfalls stark volumenreduzierten Kernen der interstitiellen Zellen des Ovariums (FETZER et al., 1955; HERRMANN, 1956), ist fraglich. Während die nach Hypophysektomie atrophisch gewordenen ovariellen Zwischenzellen durch Choriongonadotropingaben wieder vollständig zur Norm restauriert werden können, trifft das für die Gelbkörperzellen nicht zu.

Die verkleinerten Luteinzellen hypophysenloser Ratten sprechen auf Choriongonadotropin nicht an (FETZER, 1967), wohl aber auf hohe Testosterondosen. Daraus ist zu entnehmen, daß das nach Hypophysektomie atrophisch gewordene Corpus luteum seine Potenz zur Wiederentfaltung keineswegs verloren hat. Warum eine Zunahme der Kernvolumina nur

nach Androgenapplikation, nicht jedoch nach Choriongonadotropin-Substitution zustande kommt, ist nicht zu beantworten.

Eines besonderen Kommentars bedarf noch der Befund, daß 5 mg Testosteron eine geringere Verkleinerung der Gelbkörperzellkerne hervorrufen als 2 mg. Vermutlich ist diese Beobachtung als Interferenz zwischen der direkten Wirkung hoher Testosteron-Einzelmengen und der indirekten, die gonadotrope Aktivität der Hypophyse dämpfenden Wirkung zu deuten. Direkter und indirekter Androgeneffekt würden sich dadurch teilweise aufheben.

Das Cyproteronacetat scheint, da sich das Zellkernvolumen hier nach einer Erhöhung der Tagesdosis von 2 mg auf 5 mg stärker zurückbildet, die Morphologie der Gelbkörperzellen grundsätzlich nur über eine Hemmung der Hypophysenfunktion zu beeinflussen. Ob dem Antiandrogen tatsächlich jede Direktwirkung auf die Corpora lutea abgesprochen werden kann, ist nicht sicher zu entscheiden. Es fehlen die zur Untermauerung einer solchen Vermutung notwendigen Untersuchungen an Cyproteronacetat-behandelten hypophysenlosen Ratten. Wie bereits im Kapitel "Material und Methodik" aufgeführt, scheiterten entsprechende Versuche an der schlechten Verträglichkeit des Cyproteronacetates für hypophysektomierte Tiere.

## Zusammenfassung

Bei 72 Wistar-Ratten wurde mit histometrischen Methoden untersucht, inwieweit das Zellkernvolumen der Granulosaluteinzellen von intakten und hypophysenlosen Versuchstieren durch Testosteron- bzw. Cyproteronacetat-Gaben beeinflußt werden kann. Es ergab sich:

1. Testosteron führt beim Normaltier in der 2 mg-Dosis zu einer Verkleinerung des Zellkernvolumens. Bei der Verabreichung von 5 mg Testosteron ist das Ausmaß der Volumenreduktion geringer. Nach einer Behandlung mit Cyproteronacetat nimmt die Zellkerngröße ebenfalls ab. 5 mg Cyproteronacetat bewirken eine stärkere Rückbildung der Zellkernvolumina als 2 mg.

2. Beim hypophysenlosen Tier geht das Kernvolumen der Gelbkörperzellen auf rund 50% des Normalwertes zurück. Hohe Testosterondosen (5 mg/die) führen zu einer partiellen Wiederentfaltung der atrophischen Zellen. Die Zellkerne vergrößern sich erheblich gegenüber dem Zustand nach Hypophysektomie. Eine vollständige Restaurierung konnte jedoch nicht beobachtet werden.

3. Die beobachtete Direktwirkung des Testosterons auf das Gelbkörpergewebe wird mit den Direktwirkungen des Testosterons, wie sie für Hoden und Nebennierenrinde bekannt sind, verglichen.

## Literaturverzeichnis

CUTULY, E., CUTULY, E.C. and McCULLAGH, D.R.:

Spermatogenesis in immature hypophysectomized rats injected with androgens.
Proc.Soc.exp.Biol.and Med. 38, 818-823 (1938).

EIGLER, W.:

Über die Wirkung von Testosteron und Desoxycorticosteron auf die Hoden langfristig hypophysektomierter Ratten.
Endokrinologie 33, 296-309 (1956).

FETZER, S., HILLEBRECHT, J., MUSCHKE, H.E. und TONUTTI, E.:

Hypophysäre Steuerung der interstitiellen Zellen des Rattenovariums, quantitativ betrachtet am Zellkernvolumen.
Z.Zellforsch. 43, 404-420 (1955).

FETZER, S.:

Histometrische Untersuchungen an Thekaorganen und Gelbkörpern im Ovarium des Kaninchens und der Ratte.
Habilitationsschrift. Bonn. 1967.

FIXSON, U.:

Vorläufige Mitteilungen über ein neues oral wirksames Gestagen (SH 714).
Geburtsh. u. Frauenhk. 23, 371-378 (1963).

FREED, S.C., GREENHILL, J.P. and SOSKIN, S.:

Biphasic effect of male sex hormone on the pituitary of the female rat.
Proc.Soc.exp.Biol.and Med. 39, 440-442 (1938).

GAY, V.L. and BOGDANOVE, E.M.:

Plasma and pituitary LH and FSH in the castrated rat following short-term steroid treatment.
Endocrinology 84, 1132-1142 (1969).

HAMMERSTEIN, J. und CUPCEANCU, B.:

Behandlung des Hirsuitismus mit Cyproteronacetat.
15.Sympos. der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.
1969, S. 435-437.
Springer Verlag: Berlin-Heidelberg-New York 1969.

HERRMANN, M.:

Quantitative Untersuchungen über Rückbildung und Entfaltung des Cytoplasmas der interstitiellen Zellen des Rattenovariums in Abhängigkeit vom Grad der Gonadotropinstimulierung.
Endokrinologie 33, 139-150 (1956).

IGEL, H.:

Untersuchungen über die Beeinflussung der gonadotropen oder der Ovarialfunktion durch Androgene.
Zbl.Gynäc. 84, 1227-1242 (1962).

JENSEN, H.:

Anat.Rec.Suppl. 100, 48 (1948); zit. n. Evans, H.M. and Simpson, M.E.: Physiology of the gonadotrophins. In: G. Pincus u. K.V. Thiemann, The Hormones, Vol.II, S. 362. Academic Press: New York 1950.

KORENCHEVSKY, V., DENNISON, M. and HALL, K.:

The action of testosterone propionate on normal adult female rats.
Biochem. J. 31, 780-785 (1937).

LAQUEUR, G.L. and FLUHMANN, C.F.:

Effects of testosterone propionate in immature and adult female rats.
Endocrinology 30, 93-101 (1942).

LASCHET, U. und LASCHET, L.:

Die Behandlung der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat.
13. Sympos. der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie. 1967, S. 117-119.
Springer Verlag: Berlin-Heidelberg-New York 1968.

LEATHEM, J.H.:

Influence of testosterone propionate on the adrenals and testes of hypophysectomized rats.
Anat. Rec. 89, 155-161 (1944).

LEONARD, S.L.:

Partial maintainance of adrenal weight in hypophysectomized immature male rats by testosterone injections.
Proc.Soc.exp.Biol.and Med. 51, 302-303 (1942).

MAZER, M. and MAZER, C.:

The effect of prolonged testosterone propionate administration on the immature and adult female rat.
Endocrinology 24, 175-181, (1939).

McKEOWN, T. and ZUCKERMAN, S.:

Stimulation of corpora lutea of rat by means of progesterone and testosterone.
Proc.Roy.Soc., London, s.B. 124, 362-368 (1937).

NELSON, W.O. and MERCKEL, C.G.:

Effects of androgenic substances in female rats.
Proc.Soc.exp.Biol.and Med. 36, 823-825 (1937).

NOBLE, R.L.:

Direct gynaecogenic and indirect oestrogenic action of testosterone propionate in female rats.
J.Endocrinology 1, 184-200 (1939).

SCHMIDT, G.W. und TONUTTI, E.:

Pseudopubertas praecox und unvollständige Pubertas praecox bei einem Leydig-Zell-Tumor des Hodens.
Helvetica Paediatrica Acta 11, 436-454 (1956).

WATZKA, M.:

Weibliche Genitalorgane, das Ovarium. In: Hdb. d. mikrosk.Anat. d. Menschen, von Möllendorff-Bargmann, Bd. VII, Teil 3.
Springer Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1957.

WOLFE, J.M. and HAMILTON, J.B.:

Action of male sex hormon with and without Estrin in the female rat.
Proc.Soc.exp.Biol.and Med. 37, 189-193 (1937).

YASUDA, M. and JOHNSON, D.C.:

Effects of exogenous androgen and gonadotropins on the testes and hypophysial follicle-stimulating hormone content of the immature male rat.
Endocrinology 76, 1033-1040 (1965).

ZIZINE, L.A., SIMPSON, M.E. and EVANS, H.M.:

Direct action of male sex hormone on the adrenal cortex.
Endocrinology 47, 97-101 (1950).

Lebenslauf

Am 28. März I940 wurde ich als fünfter Sohn des Tierzuchtdirektors Dr. phil. Erich Pieritz und seiner Ehefrau Siny, geb. Krebs, in Heidau, Kreis Ohlau (Schlesien) geboren.
Ende Februar I945 flüchteten wir aus Schlesien und gelangten im Herbst des gleichen Jahres nach Frankfurt am Main.
Hier besuchte ich von I946 bis I950 die Grundschule und anschließend bis I958 die Oberschule. Danach wechselte ich das Gymnasium und legte im Frühjahr I960 in Usingen/Ts. die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester I960 begann ich in Gießen mit dem Studium der Veterinärmedizin, das ich nach vier Semestern abbrach.
Vom I. April I962 bis zum 3I. März I966 diente ich als Zeitsoldat bei der Marine. Danach begann ich mit dem Studium der Humanmedizin.
Bis zum Physikum, das ich im Herbst I968 mit der Note "sehr gut" bestand, studierte ich in Mainz. Die klinischen Semester studierte ich in Gießen. Hier beendete ich am 7. Januar I972 das Staatsexamen mit der Gesamtnote "sehr gut".
Seit dem IO. Januar I972 bin ich im Bundeswehr-Krankenhaus Gießen als Medizinalassistent tätig.
Im Dezember I967 heiratete ich die med.-techn. Assistentin Ursula, geb. Hayn; ich habe zwei Kinder.